

Genet Metab. 105(4):553-8, 2012.

13) Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Stanier P, Copp AJ, Greene ND, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans. **Hum Mol Genet.** 21(7):1496-503, 2012.

14) Asano M, Fujimura T, Wakusawa C, Aoki Y, Matsubara Y, Aiba S. A Case of Almost Unilateral Focal Dermal Hypoplasia Resulting From a Novel Mutation in the Gene. **Acta Derm Venereol.** 93(1):120-121, 2012.

15) Patrinos GP, Smith TD, Howard H, Al-Mulla F, Chouchane L, Hadjisavvas A, Hamed SA, Li XT, Marafie M, Ramesar RS, Ramos FJ, de Ravel T, El-Ruby MO, Shrestha TR, Sobrido MJ, Tadmouri G, Witsch-Baumgartner M, Zilfalil BA, Auerbach AD, Carpenter K, Cutting GR, Dung VC, Grody W, Hasler J, Jorde L, Kaput J, Macek M, Matsubara Y, Padilla C, Robinson H, Rojas-Martinez A, Taylor GR, Vihinen M, Weber T, Burn J, Qi M, Cotton RG, Rimoin D;

(International Confederation of Countries Advisory Council). Human variome project country nodes: Documenting genetic information within a country. **Hum Mutat.** 33(11):1513-9, 2012.

16) Izumi R, Niihori T, Suzuki N, Kato M, Warita H, Tateyama M, Aoki M, Takahashi T, Nagashima T, Funayama R, Nakayama N, Abe K, Matsubara Y. Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with myofibrillar myopathy with early respiratory failure. **J Hum Genet** 2013 Feb 28 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

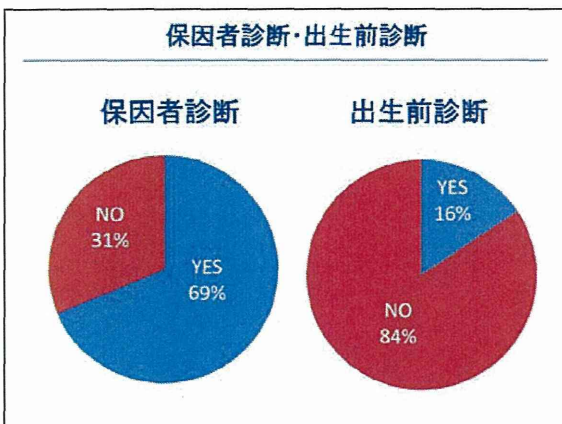
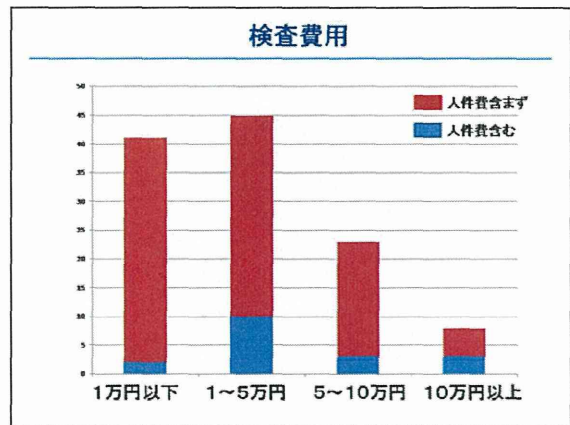
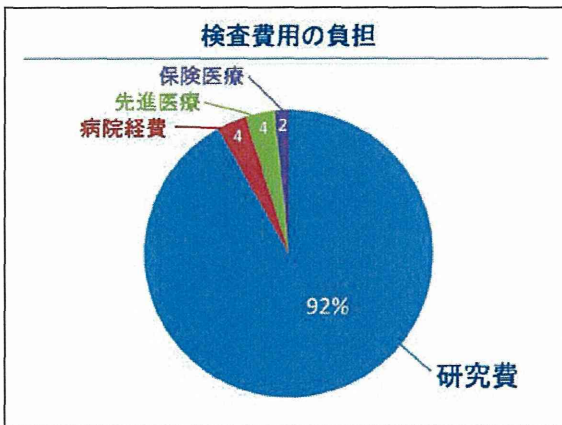
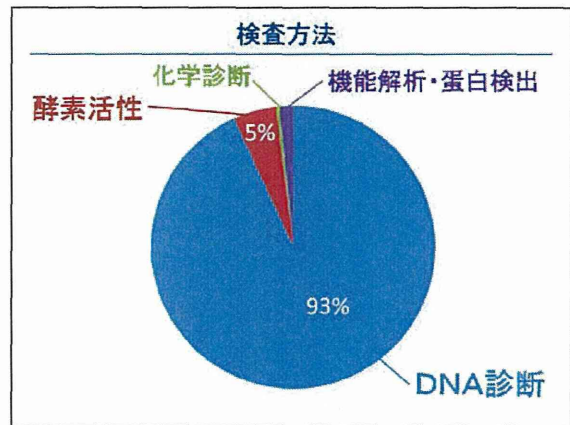
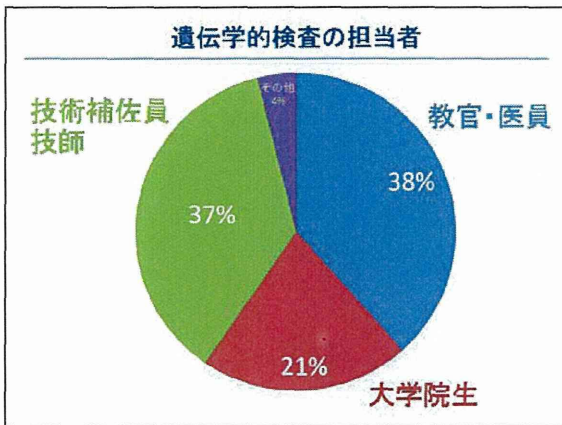
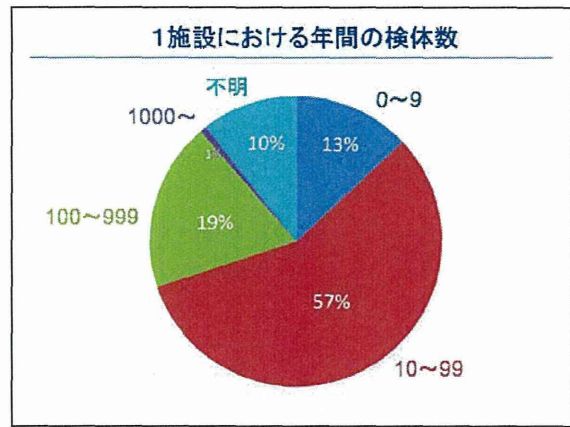
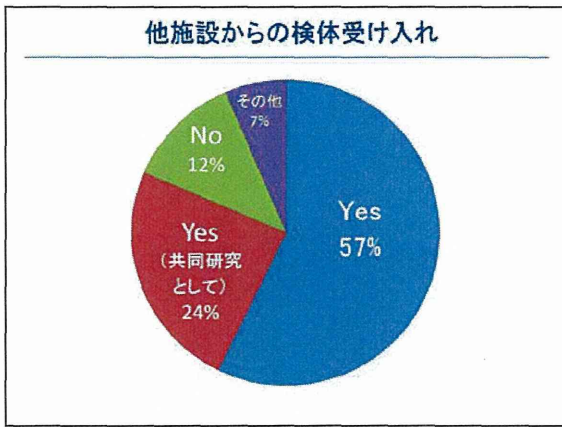
1) 松原洋一 稀少遺伝性疾患への取り組み:現状と展望~基礎研究の成果を臨床応用へ 日本人類遺伝学会第55回大会、大宮、平成22年10月

2) 松原洋一 いまさら聞けない遺伝医学 10 : 遺伝子検査ってどこでやってるの? 日本人類遺伝学会第 57 回大会、東京、平成 24 年 10 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図1 調査結果



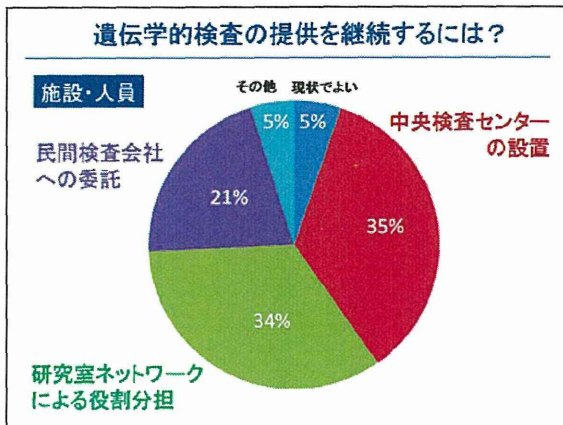
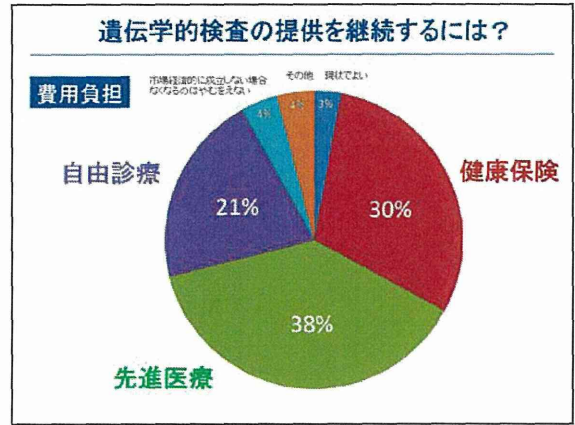
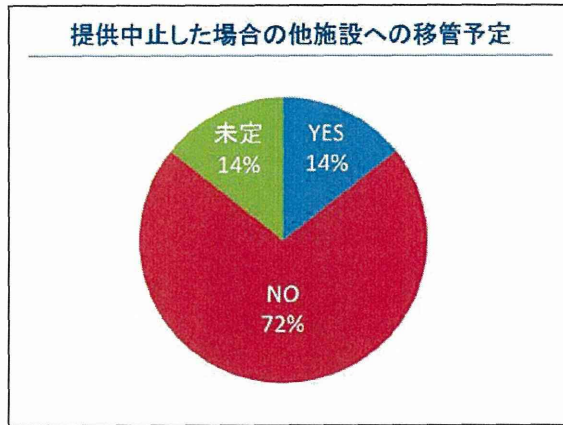
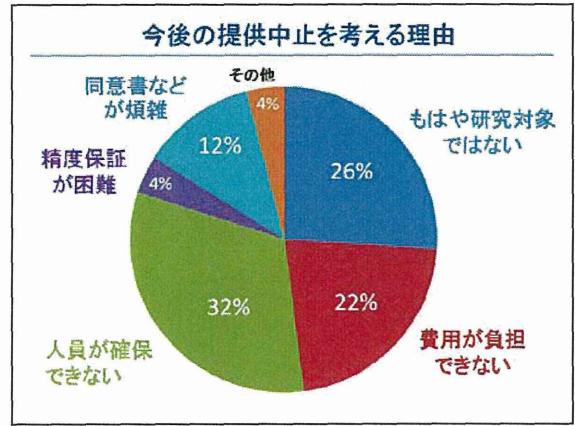
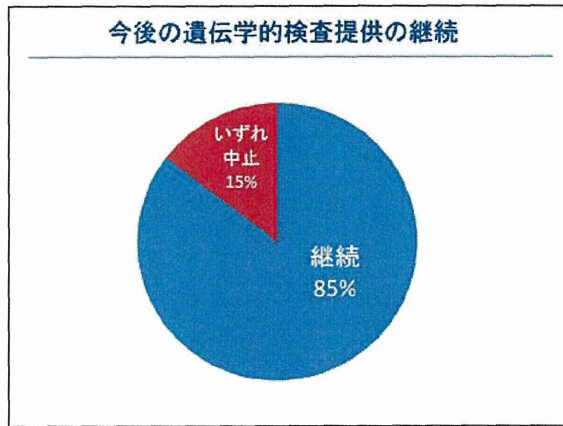
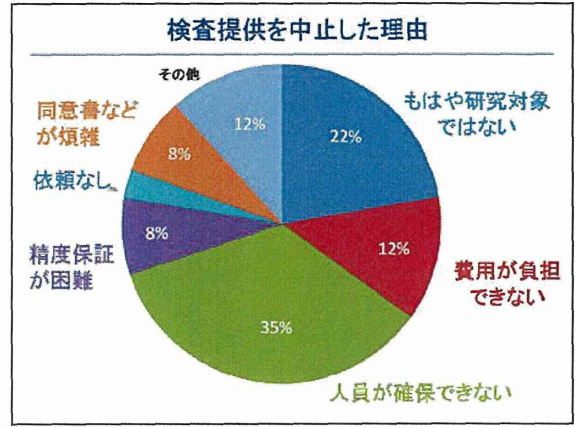
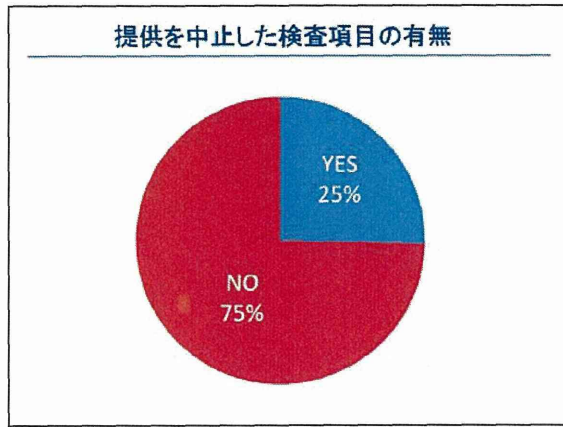


図2 オーファンネットジャパンにおける検査依頼・結果報告・費用負担の流れ

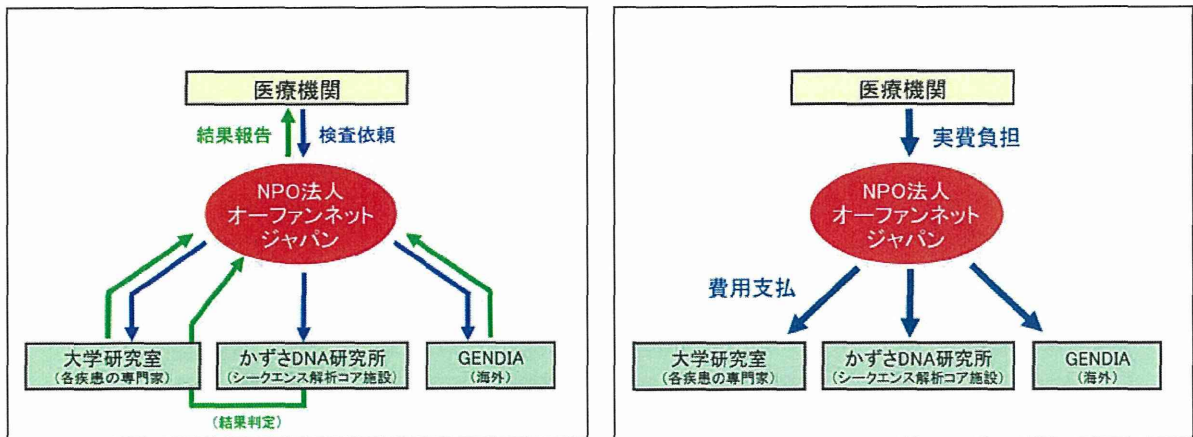


表1 オーファンネットジャパンが提供している遺伝子検査項目

Orphan Net Japan		特定非営利活動法人 オーファンネット・ジャパン
HOME	ONJとは	遺伝学的検査リスト
		遺伝学的検査を依頼される方へ
		遺伝学的検査を登録するには
		Q&A
		リンク集
遺伝学的検査リスト		
< 疾患名 >	< 遺伝子名 >	< 検査情報 >
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症1型	ATP8B1	GeneTestInfo-ATP8B1
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型	ABCB11	GeneTestInfo-ABCB11
Wilson病	ATP7B	GeneTestInfo-ATP7B
デュシェンヌ型ノベッカー型筋ジストロフィー	ジストロフィン(DMD)	GeneTestInfo-DMD
β-ケトチオラーゼ欠損症	ミトコンドリアアセトアセチル-CoAチオラーゼ	GeneTestInfo-ACAT1
サクシニル-CoA:ケト酸CoAトランスフェラーゼ(SCOT)欠損症	サクシニル-CoA:ケト酸CoAトランスフェラーゼ	GeneTestInfo-OXCT
糖原病1a型	グルコース-6-ホスファターゼ	GeneTestInfo-G6PC
糖原病1b型	グルコース-6-リン酸トランスロカーゼ	GeneTestInfo-G6PT1
Barth症候群 (3-メチルグルタコン酸尿症II型)	タファジン	GeneTestInfo-TAZ
Fanconi-Bickel症候群 (糖原病X型)	SLC2A2 (GLUT2)	GeneTestInfo-SLC2A2
フェニルケトン尿症	フェニルアラニン水酸化酵素	GeneTestInfo-PAH
プロピオニルCoAカルボキシラーゼ	プロピオニルCoAカルボキシラーゼ	GeneTestInfo-PCC
マルチブルカルボキシラーゼ欠損症	ホロカルボキシラーゼ合成酵素	GeneTestInfo-HLCS
メチルマロン酸血症(mut型)	メチルマロニルCoAムターゼ	GeneTestInfo-MUT
メチルマロン酸血症(cblA型)	MMAA	GeneTestInfo-MMAA
メチルマロン酸血症(cblC型) (ホモシステニン尿症を伴うメチルマロン酸血症)	MMACHC	GeneTestInfo-MMACHC
カルニチン/3-トリメチル基転移酵素II(CPT2)欠損症	CPT2	GeneTestInfo-CPT2
ホモシステニン尿症(I型)	CBS	GeneTestInfo-CBS
de Lange症候群	NIPBL	GeneTestInfo-NIPBL
CHARGE症候群	CHD7	GeneTestInfo-CHD7
Rubinstein-Taybi症候群	CBP	GeneTestInfo-CBP
Sotos症候群	NSD1	GeneTestInfo-NSD1
Alagille症候群	JAG1	GeneTestInfo-JAG1
キサントチン尿症	XO	GeneTestInfo-XO
NOG遺伝子変異による難聴	NOG	GeneTestInfo-NOG
TECTA遺伝子変異による難聴	TECTA	GeneTestInfo-TECTA
WFS1遺伝子変異による難聴	WFS1	GeneTestInfo-WFS1
CDH23遺伝子変異による難聴	CDH23	GeneTestInfo-CDH23
COL9A1遺伝子変異による難聴	COL9A1	GeneTestInfo-COL9A1
COCH遺伝子変異による難聴	COCH	GeneTestInfo-COCH
COL9A3遺伝子変異による難聴	COL9A3	GeneTestInfo-COL9A3
CRYM遺伝子変異による難聴	CRYM	GeneTestInfo-CRYM
KCNQ4遺伝子変異による難聴	KCNQ4	GeneTestInfo-KCNQ4
BOR症候群	EYA1	GeneTestInfo-EYA1
網膜色素変性(常染色体優性遺伝)	CRX1, GUCA1B, IMPDH1, NRL, PRPF3, PRPH2, RHQ, ROM1, RP1, RP9, PRPF31, TOPORS	GeneTestInfo-RP-AD
網膜色素変性(X連鎖劣性遺伝)	RP2, RPGR	GeneTestInfo-RP-XR
クリスタリン網膜症	CYP4V2	GeneTestInfo-CYP4V2
小口病	SAG, GRK1	GeneTestInfo-SAG&GRK1
眼底白点症	RDH5	GeneTestInfo-RDH5
白点状網膜炎	RLBP1	GeneTest-RLBP1
若年網膜分離症	RS1	GeneTestInfo-RS1
RHO遺伝子変異による網膜変性	RHO	GeneTestInfo-RHO
PRPH2遺伝子変異による網膜変性	PRPH2	GeneTestInfo-PRPH2
ABCA4遺伝子変異による網膜変性	ABCA4	GeneTestInfo-ABCA4
< 薬剤反応性遺伝子多型 >	< 検査情報 >	
CYP2B6	GeneTestInfo-CYP2B6	
CYP2C9	GeneTestInfo-CYP2C9	
CYP2C19	GeneTestInfo-CYP2C19	
CYP2D6	GeneTestInfo-CYP2D6	
NAT2	GeneTestInfo-NAT2	
ミトコンドリア1555A>G	GeneTestInfo-mt1555	

遺伝学的検査の提供におけるナショナルセンターの役割について

奥山虎之 国立成育医療研究センター 臨床検査部

研究要旨

ナショナルセンターが提供する遺伝学的検査の現状と今後の展望について考察した。ナショナルセンターにおいては、研究に特化することなく、治療を前提とした遺伝学的検査・診断を中心に全国展開することが望ましい。そのためには、小児科学会等が中心となって、小児医療における遺伝学的検査・診断ガイドラインを早急に作成・公表する必要がある。

A.研究目的

日本の遺伝学検査のサービス提供は、おもに、大学等の研究機関のボランティア体制で維持されている。しかし、大学等の研究機関がおもにボランティアとして実施することは、本来の目的を考慮すると決して好ましいことではない。一方、国立高度医療専門施設（ナショナルセンター）は、研究成果の臨床応用を推進する役割と研究リソースの確保と供給というミッションを有する。すでに臨床的な意義が確立した遺伝学的検査を実施することは、ナショナルセンターのミッションに適合している。本研究では、遺伝学的検査の提供におけるナショナルセンターのあり方を国立成育医療研究センターを中心に検討し、提言することを目的とする。

B.研究方法

独立行政法人国立成育医療研究センターにおいて、診療を目的として実施されている遺伝学的検査や遺伝子解析研究に関連する事業の現状を把握し、現状の問題点や今後の課題について考察、提言を行う。

（倫理面への配慮）

本研究には倫理的な問題は生じないと考える。

C.研究結果

国立成育医療研究センターでは、おもに1) 先天代謝異常症の遺伝生化学的検査（新生児スクリーニング検査を含む）、2) 治療が確立した単一遺伝子疾患（先天代謝異常症など）の遺伝子検査、3) 難治性の重篤な単一遺伝性疾患に対する出生前遺伝子検査、が比較的高頻度で実施されていた（表1）。また、希少遺伝性疾患の研究資源を確保するために、ナショナルセンターバイオバンク事業のなかで、疾患 iPS 細胞のバンキングを進めている。

D.考察

国立成育医療研究センターでは、治療を前提とした遺伝学的検査・診断を行う需要が高いことが示された。これは、同施設が、周産期・小児期を中心とした高度医療専門施設であり、小児希少疾患の先進的な治療（酵素補充療法、遺伝子治療、移植治療など）を推進する医療機関であるためである。

脂肪酸、有機酸代謝異常症の15疾患が新生児マススクリーニング対象疾患として昨年度から新たに加えられた。これをうけて、当該疾患の遺伝

学的検査が保険診療として実施できることになった。診療報酬は、4000点であり、検査費用として十分とは言えないが、診療報酬でカバーされることにより、混合診療の問題が解決できた点は大きい。今後の課題としては、ライソゾーム病や原発性免疫不全症候群などのあらたな新生児マススクリーニング候補疾患を対象としたスクリーニングパイロット研究を推進・実施し最終的には全国展開することが必要であろう。

また、国立成育医療研究センターは、周産期の専門医療施設として、胎児診断・胎児治療を積極的に取り入れている。特に、日本では実施施設が少ない絨毛検査を実施できることから、多くの遺伝性疾患の出生前遺伝子検査を依頼される。しかし、出生前診断の目的が、疾患胎児の妊娠継続に関する決断を伴うものが少なくないので、倫理面への配慮が必要となり、適切なガイドラインが示されることが必要である。

診療における遺伝学的検査・診断に関するガイドラインが日本医学会から公表されているが、特定の疾患や家族を対象とした出生前診断や小児期に代諾で行う遺伝子診断についての記述は十分ではない。現在、日本小児科学会では、遺伝学的検査検討ワーキンググループで、医学会ガイドラインの小児科版の作成を行っているので、早期の公表が望まれる。

E. 結論

ナショナルセンターが提供する遺伝学的検査においては、治療を前提とした遺伝学的検査・診断を中心に実施することが望ましい。特に、保険収載された対象疾患を中心に全国展開を考慮すべきである。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 107:513-520, 2012.

Hwu WL, Okuyama T, But WM, Estrada S, Gu X, Hui J, Kosuga M, Lin SP, Ngu LH, Shi H, Tanaka A, Thong MK, Wattanasirichaigoon D, Wasant P, McGill J. Current diagnosis and management of mucopolysaccharidosis VI in the Asia-Pacific region. *Mol Genet Metab.* 107:136-144, 2012.

D' Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, Okuyama T, Wijburg F, Kaplan P. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr.* 171:911-919, 2012.

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

ミトコンドリア病の遺伝学的検査に関する研究

後藤 雄一 国立精神・神経センター神経研究所 部長

ミトコンドリア病の病因は核DNA上の遺伝子の場合、ミトコンドリアDNAの変異の場合など多様である。最近の核DNA上の責任遺伝子数の増加が著しく、それらに対応する必要性が高まっている。またミトコンドリアDNA変異の場合は、遺伝子検査のみで診断が確定するというよりは、病理・生化学検査と併用させることが必要になる。また検体の種類（血液では診断できない）が問題になったり、ミトコンドリアDNA全体の塩基配列決定が不可欠な状況になってきた。このようなミトコンドリア病における遺伝子検査の特徴を踏まえて、その提供のありかたを具体的に考察した。

A. 研究目的

ミトコンドリア病の病因は、核DNA上に存在する種々の遺伝子、もしくはミトコンドリアDNAの変異、もしくはその両方の場合など多様である。それらを一度に網羅的に検査し、確定診断に至ることは現状では無理である。

このようなミトコンドリア病の遺伝子検査の問題点を把握し、具体的な提供のあり方を考察した。

B. 研究方法

1) ミトコンドリア遺伝子検査の特徴

これまでの2年間で研究・報告してきた内容と一部重複するが、ミトコンドリア遺伝子検査の特徴をまとめる。

2) ミトコンドリア遺伝子検査提供のあり方

本研究班で検討されてきた、あるべき全日本的な遺伝子検査体制の議論の中で、ミトコンドリア遺伝子検査は、どのような位置にあるのかを考察する。

C. 研究結果と考察

1) ミトコンドリア病遺伝子検査の特徴

ア) 核DNA上の病因遺伝子の急増

次世代シーケンサーを用いた検討などによ

り、新しい核DNA上の病因遺伝子が急速に増加している。すでに100を超える遺伝子が同定されており、これらを効率的に調べる方法が臨床的にも必要な状況になってきている。具体的には、次世代シーケンサーを用いたキャプチャー解析、エキソーム解析であろうと考えられる。わが国の研究者において、そのような方法で診断を行う試みが出てきている。しかし、実際の臨床の現場に応用するには、費用の面など大きなハードルがいくつもある。

イ) ミトコンドリアDNA検査方法の改善

これまで比較的頻度の高い変異を調べる方法が一般的であったが、頻度は低くても明らかな病因と考えられる変異が数多く報告されてきている。これに対応するには、ミトコンドリアDNAの全周シーケンスを行うことしかない状況になっている。

さらに、未報告の変異は同定された場合には、詳細な機能解析を行ってその病因性を確かめることが必要で、その意味で検査結果の意義を調べられる研究機関の存在がきわめて重要であると考えられる。

ウ) 検体の種類

通常の核DNA上の遺伝子を調べる検査では、血液中の白血球由来のDNAを用いる。しかしながら、

ミトコンドリア DNA 検査の場合は、血液では遺伝子変異を捉えられないことがある、罹患臓器を使用する必要がある。その点、骨格筋を用いると変異を捉えやすいことが報告されている。

エ) 生殖補助医療

ミトコンドリア DNA の一部の変異については、出生前診断、着床前診断などが主に欧州で応用されている。さらに英国では受精卵の核をミトコンドリア DNA 変異の少ない細胞質をもつ卵に移し替える核移植の臨床応用が試みられつつある。これらの生殖補助医療を我が国でも適切に行うためには、確実なミトコンドリア DNA 検査が必須になってきている。

ミトコンドリア病遺伝子検査の特徴

1. 病理検査、生化学検査が遺伝子検査とともに重要
(検査の専門性、QTのために専門施設での検査が望ましい)
2. 検体の種類が問題になる (骨格筋など罹患臓器が有用)
3. mtDNA全周シーケンスは必須
(未知の変異の場合に、詳細な機能解析が必要になる)
(検査をやりっぱなしで評価不能の報告をもって患者が来る)
4. 病因核遺伝子の数が急激に増加しており、対応が必要。
(生化学検査→核遺伝子 or NGSによる網羅的な解析)
5. 重篤なmtDNA変異の場合に、生殖補助医療が応用可能
(着床前診断は一部の変異で可能、英国で核移植治療が始まる?)
6. ミトコンドリア病の認定基準に、遺伝子検査を含めてある

2) 我が国におけるミトコンドリア病遺伝子検査の現状

ア) 遺伝子検査実施機関

国立精神・神経医療研究センター、埼玉医科大学 (千葉こども病院)、久留米大学、東京大学、鹿児島大学などの医療研究機関と検査会社数社で行われている。検査数としては、国立精神・神経医療研究センターと埼玉医科大学が多いと考えられ、国立精神・神経医療研究センターでは10種類の点変異検査と欠失検査を先進医療として行ってきた。しかし、その検査法がミトコンドリア病遺伝子検査の現況に合わないことから、平成22年度末に先進医療から取り下げた。

検査会社はそれぞれ個別の方法 (invader 法、PCR-Luminex 法など) で依頼検査を受けている。

イ) ミトコンドリア病認定基準

平成 21 年秋にミトコンドリア病が厚生労働省

難治性疾患克服研究事業の特定疾患に認定され、その基準が公布された。その中にミトコンドリア DNA 検査が項目としてあげられており、その提供体制を早急に整える必要に迫られている。

3) ミトコンドリア遺伝子検査提供のあり方

本研究班で検討されてきた、あるべき全日本的な遺伝子検査体制の議論の中で、ミトコンドリア遺伝子検査は、どのような位置にあるのかを考察する。

ミトコンドリア病遺伝子検査提供のあり方

1. 先進医療で行う
専門診断施設での検査が可能。背景に研究的な解析もできる体制を敷くべきである。
2. 保険収載にもってゆく
安易なオーダーにならないか。遺伝カウンセリングが十分できる体制にならないと問題多い。
3. 検査ネットワークを構築して行う
可能。先進医療を行う機能の集合体という形態か?
4. 従来型の遺伝子検査の提供体制
簡単にできるところだけやる中途半端な診断検査になっている。

ア) 先進医療

先進医療は、平成 22 年度まで国立精神・神経医療研究センターで行われていた。この方法は、専門診断施設で検査が可能で有り、現状のミトコンドリア病遺伝子検査にはもっとも適した方法にみえる。しかし実際は、診断に至る遺伝子検査のレベルが何段階もあり、既知の遺伝子変異の同定と未報告の遺伝子変異の病因性の検証とは、その煩雑さが著しく異なることになり、先進医療での診断範囲を限定する必要に迫られる。

また、先進医療制度は保険収載結びつく制度であることを踏まえて検査システムを構築する必要がある。

イ) 保険収載にもってゆく

現状の保険収載の遺伝子検査では検査内容 (調べる遺伝子の大きさ、方法など) で保険点数に差を付ける方式が採られていない。これは、遺伝子検査をわが国で広めることができない最も大きな問題である。具体的には、検査に関わる個々の操作に細かく点数を付けてそれぞれの遺伝子検査の点数を算出する方法を導入することが必要であろう。

上記のようなシステムができて、一方で安易な検査オーダーが増加する可能性、検査の意味や結果の解釈などについて適切に患者に説明できる体制になっているかという点に疑問を挟まざるを得ず、遺伝子検査診断医の知識の向上、遺伝カウンセリング体制の整備が不可欠である。

ウ) 検査ネットワークを構築する

システムとしては可能であると考えられる。先進医療の行う体制の集合体のように思える。

問題はどのような費用徴収の体制を踏むかになる。患者の自己負担が増えるだけということになっては、ますます欧米の遺伝子検査の普及に遅れをとることになる。実際に、遺伝子検査の普及の遅れは、新しい診断薬や薬剤に関する臨床研究/臨床試験を行うために必須の対象者を選別することを困難にし、わが国では臨床研究、臨床試験が行われなくなる可能性も秘めている。ひいてはすべての診断薬、治療薬が海外のものになってしまう危険性もある。

エ) 従来 の 提供体制

これは、現状の問題を悪化させるだけで、何も良い点はない。

D. 考察

ミトコンドリア病の遺伝子検査を核 DNA とは異なる特徴を有している。容易に採取できる血液では不十分な場合があるなど、その検査方法は専門性が高いために、解析を行う機関を限定し、質を担保する必要がある。特に、ミトコンドリア DNA の全周検査を行う場合には、未報告の変異などが同定されることがあるため、詳細な機能解析を行える研究機関がバックについていることが要求される。

一方で、ミトコンドリア病に関連する核 DNA 上の責任遺伝子の検査は、我が国では一向に進んでおらず大きな課題である。この対処法は、次世代シーケンサーを用いたキャプチャー解析やエキソーム解析を積極的に開発する必要がある。

具体的な遺伝子検査の提供のあり方として、先進医療、保険収載、検査可能施設がネットワークを組んで行う方法、などが考えられる。

先進医療は、平成 22 年度まで国立精神・神経

医療研究センターで行われていた。この方法は、専門診断施設で検査が可能であり、背景に研究的な解析もできる体制であり、現状のミトコンドリア病遺伝子検査にはもっとも適した方法に見える。ただし、先進医療制度は保険収載を踏まえた暫定的な制度であることを踏まえて検査システムを構築する必要がある。

その意味で保険収載を早急に進めるべきかどうかを検討する必要がある。現状を鑑みると、安易な検査オーダーが増加する可能性、検査の意味や結果の解釈などについて適切に患者に説明できる体制になっているかという点に疑問を挟まざるを得ず、診断医の知識の向上、遺伝カウンセリング体制の整備が前提とする必要がある。

中核的な解析施設がネットワークを組んで適切な遺伝子検査を供給する体制（検査ネットワーク）は、現状でも十分可能であると考えられる。このような方法で適切な遺伝子検査体制が供給可能かどうかを検討してみるべきである。

E. 結論

ミトコンドリア病の遺伝子検査の特徴とその供給体制について考察した。上記の遺伝子検査供給体制の課題は、ミトコンドリア病固有の問題以外に、我が国が抱えている全日本的な問題も内包している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

(原著論文)

後藤雄一. ミトコンドリア病. 日本医師会雑誌 139, 589-592, 2010

後藤雄一: ミトコンドリア遺伝病. 27-32 頁 (遺伝子診断学、第 2 版、日本臨床、東京) 2010

Matsushima Y, Goto Y, Kaguni LS. Mitochondrial Lon protease regulates mitochondrial DNA copy number and transcription by selective

degeneration of mitochondrial transcription factor A (TFAM). *Proc Natl Acad Sci USA* 107:18410-18415, 2010.

Mimaki M, Hatakeyama H, Komaki H, Yokoyama M, Arai H, Kirino Y, Suzuki T, Nishino I, Nonaka I, Goto Y. Reversible infantile respiratory chain deficiency: a clinical and molecular study. *Ann Neurol* 68:845-854, 2010.

Sangatsuda Y, Nakamura M, Tomiyasu A, Deguchi A, Toyota Y, Goto Y, Nishino I, Ueno A, Sano A. Heteroplasmic m.1624C>T mutation of the mitochondrial tRNA-Val gene in a proband and his mother with repeated consciousness disturbances. *Mitochondrion* 12: 617-622, 2012

(著書)

後藤雄一. MELAS症候群. 症候群ハンドブック、中山書店、東京、pp.73-74、2011

後藤雄一. ミトコンドリア病. 小児科診療ガイドライン-最新診断指針-第2版、総合医学社、東京、pp. 250-251、2011

後藤雄一. ミトコンドリア病、「希少疾患/難病の診断・治療と製品開発」、(株)技術情報協会、東京、pp.999-1005、2012

後藤雄一. ミトコンドリア病(ミトコンドリア脳筋症)、「すべての内科医が知っておきたい神経疾患の診かた、考え方とその対応」、羊土社、東京、pp. 282-289、2012

後藤雄一. ミトコンドリア脳筋症。「疾患・症状別 今日の治療と看護」、南江堂、東京、pp. 771-773、2011

(総説)

後藤雄一. ミトコンドリア病の治療と最新ケアの情報. 難病と在宅ケア 18:28-30, 2012.

後藤雄一. 臨床症状と診断のしかた、「特集 ミトコンドリア病」、*Clinical Neuroscience* 30: 997-999, 2012.

後藤雄一. ミトコンドリア病の解明、生体の科学 63: 440-441, 2012

2. 学会発表

(国際学会)

Matsushima Y, Goto Y, Kaguni LS: Mitochondrial Lon protease regulates mitochondrial DNA copy number and transcription by selective degradation of TFAM. Gordon Research Conference: Mitochondria and Chloroplasts, Lucca, Italy, July 11-16, 2010

Goto Y. Whole mitochondrial DNA sequencing as a screening method of mitochondrial diseases. The 7th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM) and the 10th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit), Fukuoka, Japan, 12.18, 2010.

Mitsuhashi S, Hatakeyama H, Nonaka I, Sher RB, Cox GA, Goto Y, Nishino I. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in muscle choline kinase beta defect. The 7th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM) and the 10th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit), Fukuoka, Japan, 12.16, 2010.

Sato Y, Ikegami Y, Minami N, Okamoto N, Mori M, Murata M, Goto Y. Predictive testing for adult-onset neuromuscular diseases. 12th International Congress of Human Genetics, 61st American Society of Human Genetics Annual Meeting, 11-15 Oct 2011, Montreal

Matsushima Y, Goto Y, Laurie S. Kaguni. Protein

Turnover in Regulation of Mitochondrial DNA Copy Number and Gene Expression. The eighth European Meeting on Mitochondrial Pathology, Zaragoza, Spain, 6.20-23, 2011

Matsushima Y, Goto Y, Laurie S. Kaguni. Mitochondrial Lon protease regulates mitochondrial DNA copy number and transcription. 5th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia, 8th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, 11th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, Kagoshima, Japan, Aug. 31-Sep.4, 2011

Ishiyama A, Komaki H, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Nishino I, Goto Y. Mitochondrial Disease with unusual exocrine pancreatic manifestations. 5th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia, 8th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, 11th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, Kagoshima, Japan, Aug. 31-Sep.4, 2011

Goto M, Komaki H, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Nishino I, Goto Y. MELAS phenotype associated with the m.3243A>G mutation in the mitochondrial tRNA-Leu(UUR) gene. 5th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia, 8th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, 11th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, Kagoshima, Japan, Aug. 31-Sep.4, 2011

Goto Y, "Mitochondrial diseases". Joint Congress of 12th International Child Neurology Congress and 11th Asian and Oceanian Congress

of Child Neurology, Brisbane, Australia, 5.28, 2012.

Goto Y, "Reversible infantile respiratory chain deficiency: a clinical and molecular study". The 11th Annual Scientific Meeting of the Asian Oceanian Myology Center, Kyoto, Japan, 6.7, 2012.

Sato Y, Goto Y. Furnishing with appropriate information on mitochondrial diseases to patients and their families. The 62nd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Francisco, USA, 11.6-11.10, 2012,

(国内学会)

後藤雄一. ミトコンドリア病の病態、診断. 第113回日本小児科学会総会、盛岡、4.23、2010
新井ひでえ、田辺雄三、小俣卓、後藤雄一、三牧正和. 基底核病変を認めた良性乳児型チトクロームc酸化酵素欠損症と思われる姉弟例. 第52回日本小児神経学会、福岡、5.20、2010

宮本雄策、栗原八千代、橋本修二、山本寿子、福田美穂、新井奈津子、神山紀子、村上浩史、瀧正志、小牧宏文、後藤雄一、山本仁: Cytochrome c oxidase欠損を伴うLeigh脳症の兄弟例. 第52回日本小児神経学会、福岡、5.20、2010

後藤雄一: ミトコンドリア病、教育プログラム「難治性疾患のマネージメントと新規治療法の展望」、日本人類遺伝学会第55回大会、大宮、10.30、2010

後藤雄一. 精神遅滞の遺伝学的研究の現状と課題. 第53回日本小児神経学会 モーニングセミナー3, 横浜. 5.27、2011

白幡恵美、伊東愛子、清和ちづる、加藤光広、後藤雄一、早坂清. ミトコンドリアDNAG14459A変異を有するLeigh脳症の2家系3症例の臨床像. 第53回日本小児神経学会、横浜. 5.26、2011

後藤雄一、ミトコンドリア病. 第2回遺伝カウンセリング研究会、相模原、7.17、2011

後藤雄一、ミトコンドリア病の基礎と臨床. 第114回日本小児科学会、東京、8.13、2011

後藤雄一、ミトコンドリアと老化. ART FORUM 2012, 大阪, 8.30, 2012

後藤雄一、ヒトミトコンドリアの特性～ヒト疾患の病態基盤, 第12回日本ミトコンドリア学会、公開講座、筑波. 12.21、2012

末岡浩、佐藤卓、水口雄貴、泉陽子、高橋香織、佐藤健二、中林章、吉村泰典、後藤雄一、ミトコンドリア遺伝病における着床前遺伝子診断の不効率例に対する新たな対策の必要性. 第57回日本人類遺伝学会大会、東京、10.24-27、2012

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

小児神経筋疾患における遺伝子診断の効果的な実施体制

研究分担者 斎藤加代子

研究協力者 近藤恵里, 松尾真理, 荒川玲子, 浦野真理, 渡辺基子

久保祐二, 北村裕梨, 青木亮子

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

研究要旨

Duchenne 型筋ジストロフィー、福山型筋ジストロフィー、脊髄性筋萎縮症などの保険収載以来、遺伝子検査の件数が増加している。小児を含む難治性疾患、多くの遺伝性疾患の患者のためには、侵襲性がなく正確で有用な情報を速やかに提供することができる遺伝子検査をさらに保険収載していくことが必要である。従来の方法では診断困難な症例には次世代シーケンサーが有効である。さらに、十分な説明を行い患者・家族支援システムを形成するためには、現行の遺伝子検査結果の開示の時の1回の遺伝カウンセリング加算ではなく、複数回の遺伝カウンセリングに対する保険収載が必要である。

A.研究目的

小児の神経筋疾患における遺伝子検査は、筋生検などの侵襲性のある検査に代わり、確定診断のための有用な検査法として必要性が高まってきている。Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)、福山型筋ジストロフィー(FCMD)に加え、欧米において臨床効果が証明され始めた脊髄性筋萎縮症(SMA)におけるエクソンスキップ治療など、治療研究の進歩に伴い、遺伝子変異部位の同定を含めた正確で迅速な診断を求める患者・主治医が増加し、近い将来の治療法の検討の上でも重要度を増している。さらに、神経筋疾患における遺伝子診断は、疾患の確定疾患以外に、出生前診断、保因者診断、発症前診断などに利用され、診療における実施には遺伝カウンセリングが重要である。DMD、BMD、FCMD、SMA について、当センターでの遺伝子診断の提供体制の現状を分析し、提言を述べる。

B.研究方法

1) 東京女子医科大学附属遺伝子医療センターの外来において2011年度に実施した遺伝カウンセリングの対象を疾患別に分類する。

2) 2005年から2011年までに実施した遺伝カウンセリング外来の受診者を目的別に分類する。

3) 当センターにおいて2004年から2011年に実施した遺伝子検査を、当センターで実施した単一遺伝子病遺伝子検査、当センターで実施したゲノム薬理学(PGx)検査、企業を含む外部施設検査の件数の推移をみる。

4) 臨床診断が困難な症例においては次世代シーケンサーSOLiDシステム(ABI社)におけるカスタム液層アレイによるターゲット遺伝子の網羅的解析を行った

(倫理面への配慮)

遺伝子検査の実施に当たっては、遺伝子医療センターもしくは遺伝子診療外来において遺伝カウンセリングを実施した。遺伝学的検査においては文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(2001)」、遺伝関連10学会「遺伝学的検査に関するガイドライン(2003)」、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン(2011)」を遵守した。

C.研究結果

1) 東京女子医科大学附属遺伝子医療センターでは遺伝子検査を実施する場合に、患者・家族に対する遺伝カウンセリングを必須としている。図1のように、2011年度に遺伝カウンセリングを実施した新患410例において、神経筋疾患は約2/3を占めていた。

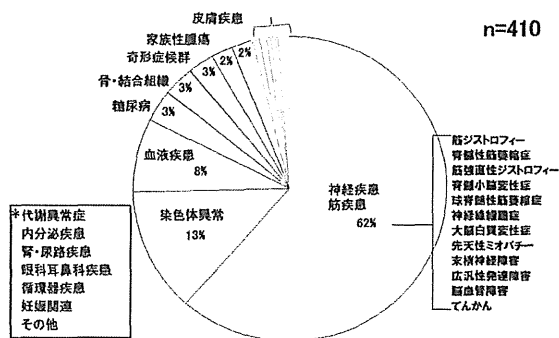


図1 東京女子医科大学附属遺伝子医療センターの遺伝カウンセリング対象疾患 (2011年)

2) 遺伝カウンセリングの目的別受診者は図2に示す。2005年から2011年までを通して、半数が確定診断を目的とした受診であった。出生前診断、発症前診断、保因者診断を合わせて年間150件を超えており、遺伝子診断の効果的な実施においては遺伝カウンセリングの充実が求められる。

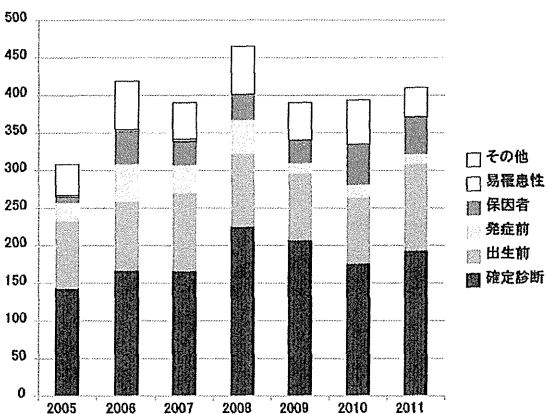


図2 遺伝カウンセリングの目的別受診者数

3) 当センターにおける遺伝子検査の実施数は図3に示す。経年的に増加傾向があり、2009年から開始したPGx検査が2011年には100件を超え、

施設内にて実施している単一遺伝子病の遺伝子検査 (DMD/BMD, FCMD, SMA) が2011年には250件となった。

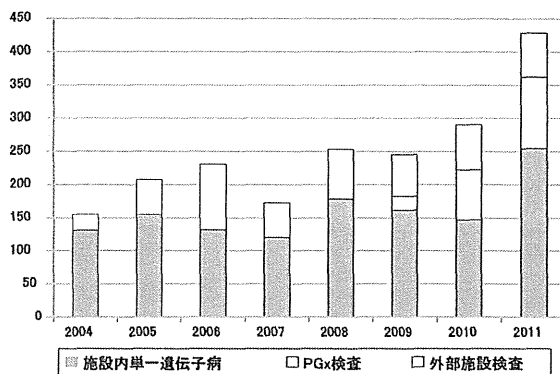


図3 遺伝子検査実施数

4) 臨床診断が困難であったり、遺伝子変異が同定されなかった症例30例に次世代シーケンサによる解析を行い、10例で遺伝子変異を同定できた。

D.考察

DMD, FCMD, SMAの遺伝子検査が保険収載されたが、健康保険で遺伝子検査が可能となっている疾患は、まだ少数である。遺伝カウンセリングシステムの充実が図られてきている背景で、これらのDMD, FCMD, SMAの遺伝子検査の実施システムが順調に稼働している状況を考えると、小児を含む難治性疾患、多くの遺伝性疾患の患者のためには、侵襲性がなく正確で有用な情報を速やかに提供することができる遺伝子検査をさらに保険収載していくことが必要である。また、遺伝子検査において十分な説明を行い患者・患者支援システムを形成するためには、遺伝子検査結果の開示の時の1回の遺伝カウンセリング加算ではなく、複数回の遺伝カウンセリングに対する保険収載も必要である。染色体疾患における染色体検査が古くから保険収載されているにもかかわらず、遺伝子変異による疾患はその多くが保険収載されていない。保険収載される疾患、されていない疾患に関して、患者の間では不公平感がある。

次世代シーケンサーが臨床応用されて、確定診断が可能となる時代となってきている。分析的妥

当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、倫理的法的社会的課題(ACCE)の確立に伴い、遺伝子検査、ゲノム解析は「研究」から「臨床」に移行する。患者自身の確定診断としての遺伝子検査を適切に提供する体制を、迅速に整えて行くことが必要であると考える。

E. 結論

遺伝子検査は侵襲性がなく正確で有用な情報を速やかに提供することができる。従来の検査法では変異を同定できなかった症例において、次世代シーケンサーにより確定診断が可能となった。研究から臨床への応用には、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性、倫理的法的社会的課題(ACCE)の確立が必要である。ACCEが確立している神経筋疾患をはじめとする遺伝性疾患の遺伝子検査は、罹患者本人に関しては保険収載とすべきである。さらに、十分な説明を行い患者・患者支援システムを形成するためには、現行の遺伝子検査結果の開示の時の1回の遺伝カウンセリング加算ではなく、複数回の遺伝カウンセリングに対する保険収載も必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

1. Kondo H, Saito K, Urano M, Sagara Y, Uchio E, Kondo M. A case of Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy Associated with Negative Electroretinograms. *Jpn J Ophthalmol.* 2010; 54(6):622-624.
2. Sasaki R, Miyashita T, Matsumoto N, Fujii K, Saito K, Ando T, Multiple keratocystic odontogenic tumors associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome having distinct *PTCH1* mutations: a case report. *Oral Surg Oral*

Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010;110(2):e41-6.

3. Nagao K, Fujii K, Saito K, Sugita K, Endo M, Motojima T, Hatsuse H, Miyashita T. Entire *PTCH1* deletion is a common event in point mutation-negative cases with nevoid basal cell carcinoma syndrome in Japan. *Clin Genet* 2011; 79:196-198.
4. Kondo E, Nishimura T, Kosho T, Inaba Y, Mitsushashi S, Ishida T, Baba A, Koike K, Nishino I, Nonaka I, Furukawa T, Saito K. Recessive *RYR1* Mutations in a Patient With Severe Congenital Nemaline Myopathy With Ophthalmoplegia Identified Through Massively Parallel Sequencing. *American Journal Of Medical Genetics. Part A*;2012.
5. Takahashi Y, Hosoki K, Matsushita M, Funatsuka M, Saito K, Kanazawa H, Goto Y, and Saitoh S. A Loss-of-Function Mutation in the *SLC9A6* Gene Causes X-Linked Mental Retardation Resembling Angelman Syndrome. *American Journal Of Medical Genetics. Part B*156(7):799-807; 2011.
6. 齋藤加代子、浦野真理、松尾真理、佐藤裕子. 遺伝子診療のなかでの遺伝カウンセリングの基礎と実践. *産婦人科の実際.* 60(9): 1253-1260; 2011.
7. 齋藤加代子、松尾真理、菅野仁、浦野真理、相楽有規子. 小児科領域における研究と治療の進歩 遺伝子医療. *東京女子医科大学雑誌.* 81(5): 349-355; 2011.
8. 齋藤加代子、荒川玲子. 遺伝カウンセリング. *総合臨床.* 60(4): 599-600; 2011.
9. 齋藤加代子. 臨床遺伝学と遺伝カウンセリング. *ドクターサロン.* 55(7): 17-20; 2011.
10. 齋藤加代子、浦野真理、佐藤裕子. 遺伝カウンセリング. *精神科.* 20(1): 33-37; 2012.
11. van Kulenburg A B. P, Dobritzsch D, Meijer J, Krumpel M, Selim L A., Rashed M S.,

- Assmann B, Meinsma R, Lohkamp B, Ito T, Abeling N G. G. M, Saito K, Eto K, Smitka M, Engvall M, Zhang C, Xu W, Zoetekouw L, Hennekam R C. M. β -Ureidopropionase deficiency: Phenotype, genotype and protein structural consequences in 16 patients. *Biochim Biophys Acta*. 1822(7). 1096-1108. 2012
12. Uchiyama T, Kanno H, Ishitani K, Fujii H, Ohta H, Matsui H, Kamatani N, Saito K. An SNP in CYP39A1 is associated with severe neutropenia induced by docetaxel. *Cancer Chemother Pharmacol*. 69: 1617-1624. 2012
13. Saito K. Fukuyama congenital muscular dystrophy. *GeneReviews*. database online. 2012
14. Kuramochi H, Kanno H, Uchiyama T, Nakajima G, Saito K, Hayashi K. Comprehensive analysis of genetic polymorphisms and irinotecan-induced adverse events in Japanese gastrointestinal cancer patients: A DMET microarray profiling study. *J Clin Oncol*. 30. e21108. 2012
15. Akizawa Y, Nishimura G, Hasegawa T, Takagi M, Kawamichi Y, Matsuda Y, Matsui H, Saito K. Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta type II by three-dimensional computed tomography: The current state of fetal computed tomography. *Congenital Anomalies*. 52(4). 203-206. 2012
16. Akizawa Y, Kanno H, Kawamichi Y, Matsuda Y, Ohta H, Fujii H, Matsui H, Saito K. Enhanced expression of myogenic differentiation factors and skeletal muscle proteins in human amnion-derived cells via the forced expression of MYO1. *Brain Dev*. 35(4). 349-255. 2012
17. Arakawa R, Aoki R, Arakawa M, Saito K. Human first-trimester chorionic villi have a myogenic potential. *Cell Tissue Res*. 348(1). 189-97. 2012
18. 岡本健太郎、斎藤加代子、佐藤孝俊、石垣景子、舟塚真、大澤真木子. 脊髄性筋萎縮症 0 型の 1 例. *脳と発達*. 44(5). 31-34. 2012
19. 斎藤加代子、近藤恵里、青木亮子. 筋疾患の診断における遺伝子検査の役割. *小児内科*. 44(9). 1442-1448. 2012
20. 斎藤加代子. 24. ウイリアムス症候群. *内科*. 109(6). 1067-1069. 2012
21. 荒川玲子、松尾真理、斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の診断とケア. *難病と在宅ケア*. 18(9):40-43. 2012

2. 学会発表

- 岡本健太郎、斎藤加代子、佐藤孝俊、石垣景子、舟塚真. 脊髄性筋萎縮症 0 型の 1 例. 第 52 回日本小児神経学会総会. *脳と発達* 2010;42 総会号:325.
- 小牧宏文、林由起子、圓谷理恵、服部文子、永井敏郎、今高城治、鈴木周平、樋口嘉久、川谷正男、斎藤加代子、竹島泰弘、須貝研司、佐々木征行、埜中征哉、西野一三. LMNA 遺伝子変異は先天性筋ジストロフィーの主要な病院である. 第 52 回日本小児神経学会総会. *脳と発達* 2010;42 総会号:329.
- 浦野真理. 心理職の立場から協働を考える. 第 33 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2010;31(1):27.
- 山内あけみ、浦野真理、相楽有規子、斎藤加代子. Duchenne 型筋ジストロフィー、孤発保因者 7 例における遺伝カウンセリング. 第 33 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2010;31(1):51.
- 佐藤裕子、近藤恵里、浦野真理、斎藤加代子. Duchenne 型筋ジストロフィーにおける副腎皮質ステロイド治療の知能に対する効果について. 第 33 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2010;31(1):52.

6. 菅野仁, 斎藤加代子. 電子カルテにおける遺伝子情報管理の実際. 第 33 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2010;31(1):34.
7. 秋澤叔香, 川道弥生, 浦野真理, 相楽有規子, 金野潤, 村岡光恵, 高木耕一郎, 高木優樹, 長谷川奉延, 西村玄, 松田義雄, 斎藤加代子. 出生前に 3 次元 CT で診断した osteogenesis imperfecta の一例. 第 33 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2010;31(1):58.
8. 斎藤加代子. 個別化医療の実現: 電子カルテにおける遺伝子情報の取り扱い. 第 17 回日本遺伝子診療学会大会 2010:50.
9. 斎藤加代子. 小児神経疾患と遺伝子診断. 大阪小児科学会 2010;27(3):14
10. 岩崎直子, 滝澤美保, 藤巻理沙, 中村新子, 尾形真規子, 富岡光枝, 斎藤加代子, 内潟安子. Mutation screening of the insulin gene for subjects with early-onset diabetes mellitus. 日本人類遺伝学会第 56 回大会・第 11 回東アジア人類遺伝学会. 2011 : 163.
11. 近藤恵里, 西村貴文, 稲葉雄二, 古庄知己, 西野一三, 埜中征哉, 古川徹, 斎藤加代子. 先天性ミオパチー原因遺伝子の包括的スクリーニング解析にて診断し得た RYR1 遺伝子変異による乳児重症型ネマリンミオパチーの 1 例. 日本人類遺伝学会第 56 回大会・第 11 回東アジア人類遺伝学会. 2011 : 197.
12. 3. 斎藤加代子. 研究における遺伝情報の開示について. 遺伝情報の取扱いの研究会第 3 回. 2012.
13. 4. 斎藤加代子. Gorlin 症候群の臨床 4) カウンセリング. 第 2 回 Gorlin 症候群シンポジウム. 2012.
14. 浦野真理, 相楽有規子, 斎藤加代子, 福山型筋ジストロフィーにおける遺伝子診断-確定診断と出生前診断の検討, 第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2012. 6. 9, 松本市
15. 近藤恵里, 斎藤加代子, 小児神経筋疾患の遺伝医学, 日本人類遺伝学会第 57 回大会, 2012. 10. 24-27, 東京
16. 久保祐二, 相楽有規子, 斎藤加代子, 小児期発症脊髄性筋萎縮症の家系における MLPA 法を用いた SMN 遺伝子解析, 日本人類遺伝学会第 57 回大会, 2012. 10. 24-27, 東京
17. 久保祐二, 相楽有規子, 森田光哉, 中野今治, 斎藤加代子, 成人発症の脊髄性筋萎縮症における SMN 遺伝子 copy 数の解析, 日本人類遺伝学会第 57 回大会, 2012. 10. 24-27, 東京
18. 浦野真理, 大学病院における遺伝カウンセリング, 日本人類遺伝学会第 57 回大会, 2012. 10. 24-27, 東京
19. 伊藤万由里, 斎藤加代子, 浦野真理, 相楽有規子, 大澤真木子, 日本における脊髄性筋萎縮症 (SMA) の臨床・疫学調査, 日本人類遺伝学会第 57 回大会, 2012. 10. 24-27, 東京
20. 荒川玲子, 青木亮子, 相楽有規子, 浦野真理, 松尾真理, 斎藤加代子, 遺伝性神経筋疾患の治療を目指した妊娠初期絨毛の性質についての検討, 日本人類遺伝学会第 57 回大会, 2012. 10. 24-27, 東京

H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

遺伝学的検査の質保証と保険診療に関する研究

研究分担者 東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学 宮地勇人

研究要旨

本研究では、単一遺伝子疾患の遺伝学的検査の継続的な実施体制と質保証の確保の両立を目指して、遺伝学的検査の精度保証上の課題と、保険診療の枠組みでの検査の一般利用における課題を整理し、それに基づき体制整備の在り方および保険診療制度における運用案について検討した。「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」（日本臨床検査標準協議会）で重要項目としている質保証（施設認定）システム、施設技能試験、結果の報告の質、検査施設要員の教育と訓練の基準の4点について、学術団体等の活動による個別の取り組みがある。医療における遺伝学的検査の実施では、薬事承認を基準とした先進医療や一律の保険点数において検査の普及と質確保に限界がある。質確保を評価基準としたインセンティブ付与に基づく保険診療での運用が必要である。具体的な方策について提言を以下のごとくまとめた。①研究的検査として行われている遺伝学的検査の中で、臨床的有用性が明らかで、その結果が患者診療に用いられる場合、一定の質確保の体制のもとでの検査実施と結果報告が求められる。②研究的検査における一定の質確保と継続的な実施体制の構築の選択肢として、同じ施設（医療機関）の臨床検査室または登録衛生検査所への検査移管があり、そのための環境作りの検討が必要である。③遺伝学的検査が継続的に実施され、かつ質を確保する上で、具体的な償還方法として、診断薬（製品）と検査サービスそれぞれの質の評価に基づくことが望まれる。④将来の保険診療への移行を視野に置く先進医療において、従来の薬事承認の基準に加え、検査サービスの質の観点を含む基準での審査が望まれる。⑤将来的には、質確保を指標とした一定の施設要件を満たす検査機関に対して、認可、認証、認定のしくみが必要で、また保険医療制度の中での規制や保険診療上の報酬等のインセンティブと連動することが望まれる。⑥国のリーダーシップのもと、産官学が連携して、現行の保険医療制度の中で、質確保と継続的な実施体制の両立のための施策を推進することが望まれる。

A. 研究目的

遺伝学的検査に基づく単一遺伝子疾患の適正な診療には、保険診療での枠組みで一般利用が普及する必要がある。保険診療における単一遺伝子疾患の遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）は、平成18年の診療報酬改定にて、初めて進行性筋ジストロフィーのDNA診断が保険適用となり、その後の一連の診療報酬改定で、対象項目数の増加や増点がなされた。しかしながら、これら遺伝学的検査は、広く実施または利用可能な状況にない。特に、希少疾患の遺伝学的検査は、その疾患頻度が低いためにコストパフォーマンス上の理由等により、検査サービス提供が可能とはいえない。

遺伝学的検査は、施設で独自に検査法が開発され、実施されている場合が多い。このため、検査方法、検査機器の違い、測定者の技術格差など様々な理由から検査施設間でのデータの不整合が懸念される。

22-24年度「遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制に関する研究」の分担研究では、単一遺伝子疾患の遺伝学的検査の継続的な実施体制と質保証の確保の両立を目指して、遺伝学的検査の精度保証上の課題と、保険診療の枠組みでの検査の一般利用における課題を整理し、それに基づき体制整備の在り方について検討し、それに基づき保険診療制度における現実的な運用案を提案することを目的とした。

B. 研究方法

保険診療における単一遺伝子疾患の遺伝学的検査サービスについて、日本臨床検査標準協議会遺伝子関連検査標準化専門委員会による「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」で挙げられている要件について、日本における現状調査に基づき、実態と課題を整理した。

保険診療における単一遺伝子疾患の遺伝学的検査サービスについて、同遺伝子関連検査標準化専

門委員会WG-2メンバーに属する検査診断薬製造企業9施設、大学病院検査室3施設、登録衛生検査所3施設から課題を聴取し、背景要因を分析し、対応策案を同遺伝子関連検査標準化専門委員会にて検討した。

各立場からの課題における背景要因を分析し、対応策案を同遺伝子関連検査標準化専門委員会にて検討した。

品質または質の定義について、品質マネジメントに関するISO9001等のガイドラインの記述を参考として、品質マネジメントと技術的要求事項に関する国内外の取り組みを調査した。

遺伝学的検査の質の確保に向けた国内外の取り組みを整理し、現行の保険医療制度の中で、質確保と継続的な実施体制の両立のための具体的な方策について提言としてまとめた。

C. 研究結果

1) 遺伝学的検査の質保証のための環境整備

遺伝学的検査が保険診療において適正に利用され普及するには、検査の継続的な実施体制と質保証の確保の両立を可能とするしくみが必要である。我が国では、日本臨床検査標準協議会「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」（日本版ベストプラクティス・ガイドライン）でベストプラクティスとして挙げられている、質保証（施設認定）システム、施設技能試験、結果の報告の質、検査施設要員の教育と訓練の基準について、学術団体等それぞれの活動による個別の関連した取り組みがあるものの、断片的である。これらが連動して機能する総合的な質保証システムには、国レベルで推進するための医療保険制度上の規制や保険診療上の報酬等のインセンティブをつける必要がある。

2) 医療における遺伝学的検査の実施では、薬事承認を基準とした先進医療や一律の保険点数にお